

⑤
⑥ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 3:

C 07 J 5/00

A 61 K 9/12

A 61 K 31/57

104
DE 30 18 550 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 30 18 550

⑫

Aktenzeichen: P 30 18 550.3

⑬

Anmeldetag: 14. 5. 80

⑭

Offenlegungstag: 11. 12. 80

⑮

Unionspriorität:

② ③ ④

28. 5. 79 Italien 23038 A-79

⑯

Bezeichnung:

Verfahren zur Umwandlung eines entzündungshemmenden Steroids in eine zur Verabreichung mit Aerosol geeignete Form

⑰

Anmelder:

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma (Italien)

⑱

Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Weisert, A., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑲

Erfinder:

Chiesi, Paolo, Parma (Italien)

BEST AVAILABLE COPY

DE 30 18 550 A 1

KRAUS & WEISERT

PATENTANWÄLTE

DR. WALTER KRAUS DIPLOMCHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE

IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 06-212156 kpat d

TELEGRAMM KRAUSPATENT

3018550

2554 AW/an

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

Parma, Italien

Verfahren zur Umwandlung eines entzündungshemmenden Steroids in eine zur Verabreichung mit Aerosol geeignete Form

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Umwandlung eines entzündungshemmenden Steroids, welches ein Anwachsen der Kristalle durch Aerosol in chlorfluorierten Treibstoffen aufweist, in eine kristalline Form, die diesem Anwachsen gegenüber nicht mehr empfindlich ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Steroid aus Essigsäureäthylester kristallisiert wird und daß das so erhaltene Produkt mikronisiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Steroid 9 α -Chlor-16 β -methylprednisolon-17 α ,21-dipropionat verwendet.

030050/0681

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das durch Kristallisation aus Essigsäureäthylester erhaltene Produkt auf eine Teilchengröße von kleiner als 5μ mikronisiert wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das mikronisierte Produkt in Aerosol, welches als Treibstoff chlorfluorierte Kohlenwasserstoffe und eine Schmiermittelsubstanz enthält, konditioniert wird.
5. Aerosolzubereitung aus einem entzündungshemmenden Steroid, dadurch gekennzeichnet, daß das darin enthaltene Steroid dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 unterworfen worden ist.
6. Aerosolzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Steroid 9 α -Chlor-16 β -methyl-prednisolon-17 α ,21-dipropionat enthält.
7. Aerosolzubereitung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Treibstoff chlorfluorierte Kohlenwasserstoffe enthält.
8. Aerosolzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Treibstoff Trichlorfluormethan und Dichlordifluormethan enthält.
9. Aerosolzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Treibstoff Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Tetrachlordifluorethan enthält.
10. Aerosolzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Schmiermittel Sorbitantrioleat enthält.

14. 5. 80

3018550

- 3 -

11. Aerosolzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Schmiermittel Ölsäure enthält.

030050/0681

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Umwandlung eines entzündungshemmenden Steroids in eine Form, die zur Verabreichung mit Aerosol geeignet ist. Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Umwandlung von 9 α -Chlor-16 β -methyl-prednisolon-17 α ;21-dipropionat, das als Beclomethasondipropionat bekannt ist, so daß dieses zur Anwendung mit einer Aerosolzubereitung geeignet ist.

Beclomethasondipropionat, das zu Teilchendimensionen, die für die endopulmonare oder nasale Inhalation geeignet sind, mikronisiert wurde, d.h. zu Teilchen mit einer Größe im Bereich von 2 bis 5 μ , zeigt in Spraybehältern mit einem Dosierventil, welches als Treibstoff und Träger Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthält, ein Wachsen der Kristalle. Dabei werden Kristalle mit Größen über 20 μ gebildet. Diese Kristalle sind aufgrund ihrer Dimensionen für die Inhalation nicht geeignet, da sie nicht durch die Luftröhre oder die Nasenhöhlen dringen. Diese Kristalle enthalten weiterhin nicht reines Beclomethasondipropionat, sondern ein Solvat mit einem der angewandten Treibstoffe, d.h. mit Trichlorfluormethan. Aus der kristallographischen Analyse geht hervor, daß die genannten Kristalle zum trigonalen System gehören (Raumgruppe P_3m1), während das im Handel befindliche Beclomethasondipropionat nach der Reinigung in Äthanol nach dem rhombischen System (Raumgruppe P_{212121}) kristallisiert. Nachdem man den Polymorphismus des Beclomethasondipropionats festgestellt hatte, wurden Untersuchungen angestellt, ob es möglich wäre, ein Lösungsmittel für das betreffende Corticosteroid zu finden, das die Ausfällung des Beclomethasondipropionats in der gewünschten kristallinen Form erlaubt.

Dieses Lösungsmittel soll weiterhin wirtschaftlich vorteilhaft sein, insbesondere hinsichtlich der praktischen Anwen-

dung der quali-quantitativen Ausbeute in der Rückgewinnung des Arzneimittels. Das Lösungsmittel darf weiterhin nicht toxisch sein.

In der britischen Patentschrift 1 429 184 wird die Herstellung eines kristallinen Solvats des Beclomethasondipropionats mit halogenierten Kohlenwasserstoffen beschrieben. Ein solches Solvat kann nach dem Mikronisieren mit chlorfluorierten Treibstoffen konditioniert werden, ohne daß die Gefahr besteht, daß es zu Kristallen mit größeren Dimensionen anwächst.

Die in der genannten Patentschrift beschriebenen Verfahren weisen jedoch eine Reihe von bedeutenden Nachteilen auf. So ist es wegen der niedrigen Siedetemperaturen der verwendeten Lösungsmittel notwendig, bei sehr niedrigen Temperaturen (von -30 bis -40°C) zu arbeiten. Es besteht weiterhin der Nachteil, daß toxische Co-Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Methanol, verwendet werden müssen. Die genannten Verfahren erfordern weiterhin recht lange Vorbereitungszeiten und einen beachtlichen Energieaufwand, bedingt durch die Destillation des Lösungsmittels bis zum Beginn der Kristallisation, oder bedingt durch das Zerkleinern in Mühlen des Beclomethasondipropionats zusammen mit dem Lösungsmittel in Steatit-Kugelmühlen.

Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß die erwähnten Nachteile vermieden werden können. Das Beclomethasondipropionat kann ohne Schwierigkeit in eine Form gebracht werden, die zur Aerosolverabreichung sehr gut geeignet ist, wenn als Lösungsmittel mit den genannten vorteilhaften Eigenschaften - und nicht zur Reihe der aliphatischen Fluorchlorkohlenwasserstoffe gehörend - Essigsäureäthylester verwendet wird, aus dem das Beclomethasondipropionat in der gewünschten kristallinen Form kristallisiert mit fast theoretischer Ausbeute, wobei eine fast quantitative Rückgewinnung des Produkts möglich wird.

Die akute Toxizität des Essigsäureäthylesters ist sehr niedrig. Tatsächlich ist das orale LD₅₀ in der Ratte gleich 11,3 g/kg, gemäß Smyth und Koll. (Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95 (1962)). Die Verabreichung an Ratten und weißen Mäusen von 1 g/kg während 30 Tagen hat keine toxischen Wirkungen gehabt (N.N. Krittniskaya u. Koll.: Vopr. Kommunal. Gig. 6, 19-24 (1966)).

Ferner ist die Konzentration dieser Verbindung in der inhalierten Luft, die toxische Wirkung zeigt, sehr viel höher als die, die eventuell inhaliert wird, wenn das Aerosol unter Druck verabreicht wird. Tatsächlich wurde gezeigt, daß sich toxische Wirkungen nur bei Konzentrationen in der Größenordnung von 200 mg/l von Luft ergeben (Y. Kawasaki u. Koll., Eisei Shikenjo Hokoku 93, 72-77 (1975)). Ferner haben Ratten und weiße Mäuse, die 90 Tage lang einer Essigsäureäthylesteratmosphäre in der Konzentration von 2 mg/m² ausgesetzt waren, keinerlei toxische Wirkung gezeigt (Solomin G.I. u. Koll., Kosm. Biol. Aviakosmicheskaya Med. 9 (2), 40-4 (1975)).

Die höchste Konzentration in der Luft, die für den Menschen als unschädlich anzusehen ist, beträgt 500 mg/ml (R.W. van Holsen u. Koll., Plastica 4, 11-13 (1951)).

Die Kristalle des Beclomethasondipropionats, die aus Essigsäureäthylester gewonnen und einer spektrographischen Analyse unterzogen wurden, zeigten ein Spektrum, welches dem des Beclomethasondipropionats "gewachsen" in aliphatischen chlorfluorierten Wasserstoffen identisch ist, aber unterschiedlich von den Spektren, die mit dem kristallisierten Produkt aus anderen Lösungsmitteln oder deren Mischungen erhalten wurden (Äthanol; Äthanol:Wasser), die im allgemeinen bei seiner Synthese verwendet werden.

Die Kristalle des Beclomethasondipropionats können auf einfache Weise zu Dimensionen zwischen 1 und 5 µm mikronisiert

und in Spraybehältern, welche flüssige chlorfluorierte Treibstoffe enthalten, konditioniert werden. Diese Kristalle weisen keinerlei Änderung der Pulver, insbesondere Vergrößerung der Teilchen durch Alterung, auf und eignen sich deshalb sehr gut für die inhalatorische Anwendung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Zubereitung des Beclomethasondipropionats ist einfach und wirtschaftlich. Es besteht darin, daß die Substanz in der Wärme in Essigsäureäthylester bis zu einer Konzentration von ca. 15 % gelöst wird, und daß man dann bei 3°C die erhaltene Lösung ca. 24 Stunden stehenläßt. Es scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuum für die Mikronisierung geeignet sind. Die durch Kristallisation erhaltene Menge an Beclomethasondipropionat beträgt etwa 95 %. Die Mutterlaugen der Kristallisation können konzentriert werden, wobei man einen weiteren Teil an Beclomethasondipropionat zurückgewinnt, oder das Produkt kann durch Eindampfen der Mutterlauge isoliert werden.

Man erhält so das restliche Material zurück, und die Gesamtausbeute ist somit quantitativ.

Das getrocknete Produkt kann leicht und in kurzer Zeit in Luftstrahlmühlen mikronisiert werden. Es wird dann in Trichlorfluormethan dispergiert, welches Schmiermittel, wie Sorbitantriöleat oder Ölsäure, enthält. Dann wird es zu einem Aerosol konditioniert, wobei als flüssiger chlorfluorierter Treibstoff reines Dichlordifluormethan oder ein Gemisch aus Dichlordifluormethantetrafluordichlormethan im Verhältnis zwischen 30:70 und 70:30 angewendet wird.

Die Teilchen aus Beclomethasondipropionat, die durch die oben beschriebene Aerosolisierung des Produkts erhalten werden, sind für die endopulmonale oder nasale Inhalation geeignet. Die Teilchen verändern ihre Eigenschaft auch nach der Aufbewahrung während 36 Monaten bei Raumtemperatur nicht.

Die Mikrometrie des nebulisierten Pulvers, die durch mikroskopische Beobachtung während der Zubereitung und nach Ablauf von 36 Monaten gemessen wurde, liegt zwischen 1 und 5μ bei 90 % der beobachteten Teilchen. Die Verteilung des Aerosols, kontrolliert mit einem simulierten Atmungsgerät gegenüber einem anderen aerosolisierten Produkt, welches mit Chlorfluorkohlenwasserstoffen solvatisiertes Beclomethason-dipropionat enthält, zeigt einen Verlauf, der für die beiden Typen der geprüften Zubereitung praktisch identisch ist.

Das simulierte Atmungsgerät besteht aus einem Glasrohr in Form und Ausmaßen der Mundhöhle und der Trachea bis zum Bronchieneingang. In dieser Position hat das Rohr einen Filter aus Glasfaser, welcher auf einem Filterträger montiert ist; dieser ist mit einer Vakuumpumpe durch einen Durchflußmesser und einen Durchflußregulierhahn verbunden.

Beim Gebrauch reguliert man das Vakuum zu 75 mmHg, Äquivalent zu 19,8 l/min.

Man stellt das Druckausgleichsventil am Rohreingang ein und führt eine bestimmte Anzahl von Erogationen aus dem Aerosolbehälter durch. Man nimmt das im Filter (pulmonarer Bereich) und längs des Rohres (Tracheal-Bronchial-Bereich) gelagerte Produkt auf. Man bestimmt analytisch die Menge an Beclomethason-dipropionat, die an beiden Bereichen gesammelt wurde.

Am beschriebenen Gerät wurden die Aerosolverteilungen von Beclomethason-dipropionaten, erhalten durch das Verfahren der Solvatation in chlorfluorierten Kohlenwasserstoffen bzw. in Essigsäureäthylester, gegenübergestellt.

Die Gleichheit der beiden Formen folgt aus der folgenden Tabelle I.

Tabelle I

Menge an Beclomethasondipropionat (mcg/erog), abgelagert im sumulierten Atmungsgerät, entsprechend zum Rohr (Tra- cheal-Bronchial-Bereich) und zum Filter (pulmonarer Bereich)		
	Rohr	Filter
Solvatisiertes Beclomethasondipropionat	23,06	13,4
Beclomethasondipropionat aus Essigsäureäthylester	21,08	15

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

12 g Beclomethasondipropionat (BDP) in Pulverform, welches zum kristallographischen rhombischen System gehört, mit einem Titer $> 98 \%$ werden in 70 ml Essigsäureäthylester (EtOAc) gelöst. Die Lösung wird 24 Stunden bei 3°C stehengelassen. Der Niederschlag wird abfiltriert und unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Aus den Mutterlaugen wird das noch gelöste Produkt zurückgewonnen.

Es werden 11,8 g Beclomethasondipropionat in der gewünschten kristallographischen Form (Titer $> 94 \%$) gewonnen. Das Produkt enthält EtOAc in einem molekularen Verhältnis von BDP:EtOAc 3:1.

Das Produkt wird in einem Luftstrahlmikronisator mikronisiert. Das Kristallsystem des mikronisierten Produkts erfährt keine Änderung.

Beispiel 2

12 g Beclomethasondipropionat werden bei Wärme in 70 ml EtOAc gelöst. Die Lösung wird auf einem Rotationsverdampfer

eingedampft. Der Rückstand wird gewonnen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 12,5 g Produkt, das ähnliche Eigenschaften wie das in Beispiel 1 beschriebene Produkt aufweist.

Das Produkt wird, wie in Beispiel 1 beschrieben, mikronisiert.

Beispiel 3

Zubereitung von 100 Spraybehältern, die je 200 Erogationen von 50 mcg Beclomethasondipropionat enthalten. Man wiegt genau 11,17 g mikronisiertes Beclomethasondipropionat ab, das die in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Eigenschaften aufweist. Die Menge entspricht 10,5 g Beclomethasondipropionat mit einem Titer von 100 %. Das Produkt wird in 4,187 g Freon 11, welches 3 mg Sorbitantrioleat enthält, dispergiert. Die Suspension wird in Aluminiumbehältern in einer Menge von 4,2 g je Behälter dosiert. Das Produkt wird mit 11,2 g je Behälter Freon 12 unter Druck eingefüllt.

Die auf diese Weise vorbereiteten Behälter werden mit Dosierventilen für 50 µl verschlossen. Jeder Behälter enthält im Durchschnitt 200 Spritzeinheiten. Bei der Erogation werden 75 mg des gepreßten Gemisches versprüht. Dies entspricht 50 mcg von BDP.

Ende der Beschreibung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.